

Союз Советских  
Социалистических  
Республик



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 844569

(61) Дополнительное к авт. свид-ву —

(22) Заявлено 17.11.78 (21) 2685549/23-26

с присоединением заявки № —

(23) Приоритет —

(43) Опубликовано 07.07.81. Бюллетень № 25

(45) Дата опубликования описания 07.07.81

(51) М. Кл.  
С 01В 31/16  
В 01J 20/20//  
//А 61М 1/03

(53) УДК 661.183.12  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

С. П. Валуева, Б. С. Эльцефон, Ж. Г. Гуляева, А. Б. Зезин,  
В. А. Кабанов, В. С. Ефимов, М. Я. Розкин, В. А. Моргунов  
и Ю. М. Лопухин

(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский институт медицинских  
полимеров

### (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕМОСОВМЕСТИМЫХ АДСОРБЕНТОВ ДЛЯ ОЧИСТКИ КРОВИ ОТ ТОКСИНОВ

1

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к созданию адсорбентов для экстракорпоральной очистки крови, плазмы и других биологических жидкостей от эндогенных и экзогенных ядов.

Использование адсорбционного метода внеорганного очищения крови от токсинов (гемосорбции) путем прямого контакта крови с активными углями и ионообменными смолами приводит к травме форменных элементов, гемолизу и другим опасным для жизни пациента последствиям. Указанные адсорбенты, как правило, имеют недостаточную механическую прочность в условиях эксплуатации, что может приводить к вымыванию в кровеносное русло микрочастиц адсорбента, являющихся причиной последующей эмболии.

Применение адсорбентов с защитным покрытием из гемосовместимого материала позволяет устранить эти недостатки и повысить безопасность использования метода гемосорбции.

Известен способ получения гемосовместимых адсорбентов на основе активированного угля [1]. Способ заключается в капсулировании частиц адсорбента в полимерные мембраны, полученные из смеси ацета-

2

та целлюлозы и N,N-диэтиламиноэтилацетата целлюлозы, и последующей сорбции гепарина на поверхности мембран.

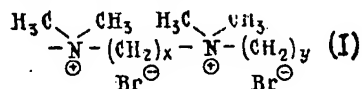
Недостатком такого способа является техническая сложность при его реализации. Кроме того, полученная по этому способу микрокапсульная оболочка существенно замедляет скорость сорбции токсических веществ, что приводит к снижению производительности адсорбента.

Наиболее близким к предлагаемому способу по технической сущности и достигаемому результату является способ получения гемосовместимых адсорбентов для очистки крови от токсинов, включающий обработку углеродного адсорбента раствором полиэлектролитов, в качестве которых используют комплексы на основе слабых полимерных кислот и полимерных анионов [2].

Недостатком этого способа является относительно малая гемосовместимость получаемых по нему адсорбентов, позволяющая проведение процессов гемосорбции только в течение 30—40 мин.

Целью изобретения является улучшение гемосовместимости и увеличение срока службы адсорбента для очистки крови от токсинов.

Поставленная цель достигается тем, что обработку углеродного адсорбента ведут раствором полиэлектролитов, содержащим гепарин и ионены, имеющие общую формулу повторяющегося звена:



где  $x = 2, 6, 10$ ;

$y = 3, 5, 6, 10$ ;

при весовом соотношении адсорбент:полиэлектролиты 5—10:1.

Целесообразно использовать раствор полиэлектролитов, содержащий гепарин и ионены при их соотношении (в осн-моль) 1—3:1 и концентрации ионена в смеси 0,1—0,2 осн-моль/л.

Отличительным признаком предлагаемого способа является использование для обработки углеродного адсорбента раствора полиэлектролитов, содержащего гепарин и ионены, имеющие общую формулу I повторяющегося звена, при весовом соотношении адсорбент:полиэлектролиты 5—10:1.

Другое отличие способа состоит в том, что используют раствор полиэлектролитов, содержащий гепарин и ионены при их соотношении (в осн-моль) 1—3:1 и концентрации ионена в смеси 0,1—0,2 осн-моль/л.

Технология способа состоит в следующем.

Активированный уголь промышленных марок, например уголь СКТ-6А, промывают в проточной воде и обрабатывают водным раствором поликомплекса гепарина и ионенов при весовом соотношении адсорбент:раствор поликомплекса, равном 5—10:1.

Раствор поликомплекса готовят, смешивая гепарин и ионены при их соотношении (в осн-моль) 1—3:1 и концентрации ионена в смеси 0,1—0,2 осн-моль/л. Уголь перемешивают с образующимся в виде латекса поликомплексом в течение 3—4 ч, отстаивают 12—14 ч, затем раствор декантируют, а уголь отмывают водой и физиологическим раствором, в котором происходит окончательная отмывка от примесей и хранят готовый продукт.

Пример 1. 200 см<sup>3</sup> (100 г) активированного угля СКТ-6А, предварительно отмытого в проточной воде, обрабатывают 200 см<sup>3</sup> водного раствора поликомплекса гепарина и 2,5-ионена. Раствор поликомплекса готовят, смешивая 100 см<sup>3</sup> раствора гепарина концентрации 0,28 осн-моль/л и 100 см<sup>3</sup> раствора 2,5-ионена концентрации 0,14 осн-моль/л, так что соотношение гепарин:2,5-ионен равно 2:1 и адсорбент:комплекс — 10:1. При смешении растворов гепарина и 2,5-ионена поликомплекс образуется в виде латекса. Уголь перемешивают 4 ч с латексом комплекса, а затем

оставляют стоять в течение 12—14 ч. Далее раствор декантируют, а уголь отмывают водой, физиологическим раствором и хранят под последним.

Пример 2. Активированный уголь СКТ-6А обрабатывают, как в примере 1, заменяя 2,5-ионен на 6,3-ионен.

Пример 3. 100 см<sup>3</sup> (50 г) угля СКТ-6А обрабатывают 200 см<sup>3</sup> водного раствора поликомплекса гепарина и 2,5-ионена, полученного смешением 100 см<sup>3</sup> раствора гепарина концентрации 0,28 осн-моль/л и 100 см<sup>3</sup> раствора 2,5-ионена концентрации 0,14 осн-моль/л. Соотношение гепарин:2,5-ионен равно 2:1, адсорбент:комплекс — 5:1. Дальнейшие операции проводят, как в примере 1.

Пример 4. 50 см<sup>3</sup> (25 г) угля СКТ-6А обрабатывают 200 см<sup>3</sup> водного раствора поликомплекса гепарина и 2,5-ионена. Раствор поликомплекса готовят, смешивая 100 см<sup>3</sup> раствора гепарина концентрации 0,28 осн-моль/л и 100 см<sup>3</sup> раствора 2,5-ионена концентрации 0,14 осн-моль/л. Соотношение адсорбент:комплекс равно 2,5:1. Дальнейшие операции проводят, как в примере 1.

Исследование гемосовместимости и кинетики сорбции креатинина и мочевой кислоты показало, что полученное на данном образце покрытие придает сорбенту гемосовместимость, но вместе с тем замедляет кинетику сорбции на 50%.

Пример 5. 400 см<sup>3</sup> (200 г) угля СКТ-6А обрабатывают 200 см<sup>3</sup> водного раствора поликомплекса. Раствор готовят, смешивая 100 см<sup>3</sup> гепарина концентрации 0,28 осн-моль/л и 100 см<sup>3</sup> 2,5-ионена концентрации 0,14 осн-моль/л, так что соотношение адсорбент:комплекс равно 20:1. Дальнейшие операции ведут, как в примере 1.

Исследование гемосовместимости образца показало, что образец по гемосовместимости мало отличается от исходного непокрытого адсорбента СКТ-6А.

Пример 6. Исследуют образцы, полученные в примерах 1—3, на гемосовместимые и адсорбционные свойства.

Сорбционные свойства образцов проверяют на примере сорбции креатинина и мочевой кислоты. 0,5 г сорбента перемешивают на магнитной мешалке с 50 мл раствора адсорбента. Через 10 мин отбирают пробы раствора для определения изменения концентрации адсорбируемого вещества. Концентрацию креатинина определяют спектрофотометрически, используя цветную реакцию его с пикриновой кислотой и измеряя оптическую плотность при 520 нм. Исходная концентрация раствора креатинина 0,40 г/л.

Концентрацию мочевой кислоты определяют спектрофотометрически при  $\lambda$  286 нм

при концентрации исходного раствора 4 мг %.

Гемосовместимость адсорбентов, полученных по предлагаемому способу, исследуют в опытах *in vivo* на собаках. В систему кровотока животного включают колонку с адсорбентом, через которую перфузируют кровь при помощи насоса со скоростью 50 мл/мин. Время перфузии 1 ч, объем колонки 50 см<sup>3</sup>. Критерием гемосовместимости адсорбента при гемосорбции является изменение концентрации тромбоцитов в крови в процессе гемосорбции, так как изменения в составе крови, происходящие при

перфузии через адсорбент без покрытия, выражаются главным образом в разрушении и значительном уменьшении числа тромбоцитов, что приводит к нарушению свертывающей системы крови. В приведенной ниже таблице показано изменение количества тромбоцитов в кровяном русле в процессе гемосорбции на адсорбенте, полученном по известному способу [2], и на адсорбенте, который получен по предлагаемому способу. Для сравнения приводятся данные для исходного адсорбента без покрытия.

Способ получения адсорбента	Время перфузии, мин	Содержание тромбоцитов в кровяном русле, % от исходного уровня	Примечание
Активный уголь СКТ-6А без покрытия	30	6—8	Наблюдаются множественные осколки тромбоцитов
Известный [2]	30	30—40	—
Предлагаемый (примеры 1—3)	60	60—70	—

Из результатов, приведенных в таблице, видно, что уже по прошествии 30 мин перфузии через адсорбент, полученный по известному способу [2], происходит уменьшение содержания тромбоцитов в кровяном русле на 70—60%, в то время как перфузия крови через адсорбент, который получен по предлагаемому способу, в течение более длительного времени (1 ч) приводит к существенно меньшему падению уровня тромбоцитов (40—30%). Это свидетельствует о лучшей гемосовместимости предлагаемого адсорбента и повышает его производительность, так как время возможной эксплуатации адсорбента возрастает в 2 раза.

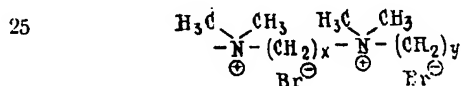
Таким образом, использование полиэлектролитного комплекса на основе гепарина и ионенов позволяет получить гемосовместимое, устойчивое в крови покрытие для гемосорбентов.

Такое покрытие придает адсорбенту гемосовместимость, сохраняя при этом его адсорбционные свойства. Покрытие, полученное по предлагаемому способу, не требует дополнительной обработки (химической, физической, термической) для обеспечения устойчивости в крови.

#### Формула изобретения

1. Способ получения гемосовместимых адсорбентов для очистки крови от токсинов,

включающий обработку углеродного адсорбента раствором полиэлектролитов, отличающийся тем, что, с целью улучшения гемосовместимости и увеличения срока службы адсорбента, обработку ведут раствором полиэлектролитов, содержащим гепарин и ионены, имеющие общую формулу повторяющегося звена:



где  $x = 2, 6, 10$ ;

$y = 3, 5, 6, 10$ ,

при весовом соотношении адсорбент : полиэлектролиты 5—10 : 1.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют раствор полиэлектролитов, содержащий гепарин и ионены при их соотношении (в осн-моль) 1—3 : 1 и концентрации ионена в смеси 0,1—0,2 осн-моль/л.

Источники информации.

принятые во внимание при экспертизе

1. Сб. Полимеры в медицине. М., «Мир», 1969, с. 71.

2. Авторское свидетельство СССР № 732207, кл. С 01В 31/16, 08.10.1976 (прототип).

Составитель Р. Пензин

Редактор З. Бородкина

Техред А. Камышикова

Корректоры: Е. Осипова  
и О. Тюрина

Заказ 1555/5 Изд. № 448 Тираж 530 Подписное  
НПО «Понск» Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Типография, пр. Сапунова, 2